Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 20 del 26 gennaio 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 26 gennaio 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 18

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «GONAL-F - Follitropina alpha».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «GONAL-F - Follitropina alpha» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/95/001/001-016

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 2922 del 30 settembre 1997, notificata alla Repubblica italiana il 2 ottobre 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 31 ottobre 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «GONAL-F - Follitropina alpha» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato III (etichettatura foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-F 75

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GONAL-F contiene 75 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

(I) GONAL-F è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(ii) GONAL-F e indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

GONAL-F deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F 75 in 1 ml di diluente.

Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):
L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG) Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo.

La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F® che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto , il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:
Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F

Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.
Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare.
Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3 Controindicazioni

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.

GONAL-F è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di: insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.

Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione. L'iperstimolazione ovarica può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni, prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimonstrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di reproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, è opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare. L'autosomministrazione di Gonal-F dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

L'uso concomitante di GONAL-F con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri farmaci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

GONAL-F non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

A seguito di terapia con GONAL-F sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel

torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F® dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.

L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli è risultata essere gemellare: nella fertilizzazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F seguendo un protocollo "a basse dosi" che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5UI /die.

Qualunque successivo incremento del dosaggio poteva essere effettuato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.
Su 110 pazienti trattate per un totale di 252 cicli è stato osservato un solo casi di sindrome da iperstimolazione ovarica (0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F /hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità. In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F , tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine, codice ATC: G03G

GONAL-F è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.
Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.

Somministrato a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F e controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidrato
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F .

6.3 Periodo di validità

Il prodotto liofilizzato è stabile per 24 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiale o flaconi in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 75, saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio, azoto).

Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per iniettabili 1 ml).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

GONAL-F è presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ares-Serono (Europe) Ltd
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/95/001/001	75 IU - 1 fiala liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/002	75 IU - 3 fiale liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/003	75 IU - 5 fiale liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/004	75 IU - 10 fiale liof. + 10 fiale solv
EU/1/95/001/005	75 IU - 1 flac. liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/006	75 IU - 3 flac. liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/007	75 IU - 5 flac. liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/008	75 IU - 10 flac. liof. + 10 fiale solv.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 1995.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GONAL-F 150

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GONAL-F contiene 150 UI di ormone follicolostimolante ricombinante umano (Follitropina alfa p-INN), ottenuto da cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO), mediante tecniche di ingegneria genetica, con un'attività specifica compresa tra 7000-14000 UI FSH/mg*.

* Tale range per l'attività specifica riflette l'imprecisione del saggio biologico impiegato nella determinazione del titolo, piuttosto che la variabilità del prodotto.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili). Dopo la ricostituzione con il diluente, GONAL-F ha un pH compreso tra 6.5 e 7.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

(I) GONAL-F è indicato in donne con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(ii) GONAL-F e indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione della superovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET- GIFT- ZIFT).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

GONAL-F deve essere somministrato per via sottocutanea.
Il prodotto liofilizzato va ricostituito immediatamente prima dell'uso con il solvente annesso alla confezione; al fine di evitare l'iniezione di un volume eccessivo, è possibile ricostituire fino a 3 fiale/flacone di GONAL-F 150 in 1 ml di diluente.

Pazienti con anovulazione (inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico):
L'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di un singolo follicolo di Graaf che andrà incontro ad ovulazione dopo somministrazione di gonadotropina corionica (HCG).

Il trattamento con il farmaco può essere effettuato con iniezioni giornaliere e la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo.

La posologia va adattata caso per caso in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto ; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare da 5000 a 10000 UI di HCG in unica somministrazione: è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Avvertenze). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita:
Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.
Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F.

Comunemente si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica.

Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo del GONAL-F circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare.

Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.
L'esperienza acquisita nella FIVET indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.

L'equivalenza in termini di attività biologica del GONAL-F con preparazioni contenenti FSH di origine urinaria non è stata definitivamente accertata. Tuttavia la valutazione clinica del GONAL-F indica che i dosaggi del prodotto, i regimi di somministrazione e le procedure di monitoraggio non dovrebbero differire da quelle attualmente adottate per le preparazioni contenenti FSH di origine urinaria.

4.3 Controindicazioni

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolostimolante.

GONAL-F è controindicato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di : insufficienza ovarica primitiva; malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere adeguatamente verificata l'infertilità di coppia e dovrebbero essere valutate eventuali controindicazioni per la gravidanza. In particolare le pazienti dovrebbero essere esaminate per verificare eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenalica, iperprolattinemia, tumori ipotalamici o ipofisari ed effettuare la terapia del caso.

Le pazienti sottoposte alla stimolazione dello sviluppo follicolare presentano un rischio maggiore di iperstimolazione a causa dell'eccessiva risposta estrogenica e dello sviluppo follicolare multiplo. Nelle tecniche di riproduzione assistita l'aspirazione di tutti i follicoli prima dell'ovulazione può tuttavia ridurre l'incidenza dell'iperstimolazione.

L'iperstimolazione ovarica può divenire un evento clinico serio caratterizzato da larghe cisti che possono facilmente rompersi. Una significativa iperstimolazione dovuta ad un'eccessiva risposta ovarica può essere evitata se non viene somministrato l'hCG per indurre l'ovulazione. E' consigliabile in questi casi non somministrare hCG e consigliare la paziente di astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Si raccomanda un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ultrasuoni, prima e durante la terapia di stimolazione, specialmente nelle pazienti che presentano la Sindrome dell'Ovaio Policistico.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di ovociti/embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze multiple e nascite gemellari è aumentata in rapporto ai concepimenti fisiologici.

Si raccomanda l'esecuzione di ecografie pelviche ed il dosaggio dei livelli sierici di estradiolo al fine di ridurre i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. I principali fattori di rischio nelle pazienti anovulatorie sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 900 pg/ml e dalla dimonstrazione ecografica di più di tre follicoli di diametro uguale o superiore a 14 mm. Nelle tecniche di reproduzione assistita i principali fattori di rischio sono rappresentati da livelli di estradiolo maggiori di 3000 pg/ml e dalla presenza di 20 o più follicoli di diametro uguale o superiore a 12 mm. Quando i livelli di estradiolo superano 5500 pg/ml, in presenza di 40 o più follicoli, é opportuno evitare la somministrazione della hCG.

L'aderenza ai dosaggi raccomandati, alle modalità di somministrazione ed un attento monitoraggio della terapia possono minimizzare l'incidenza di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple (vedere punti 4.2 e 4.8).

La frequenza di aborto è più alta rispetto alla popolazione normale, ma è simile alla frequenza riscontrata in donne con altri problemi di fertilità.

Non sono stati descritti casi di ipersensibilità al GONAL-F, tuttavia non è possibile escludere l'insorgenza di reazioni di natura anafilattica soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per fenomeni di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di prodotti a base di gonadotropine. In questa categoria di pazienti la prima somministrazione di Gonal-F, dovrebbe essere preferibilmente eseguita in ambiente medico con la disponibilità di apparecchiature per la rianimazione cardio-polmonare.

L'autosomministrazione di Gonal-F dovrebbe essere consentita esclusivamente a pazienti ben motivate, adeguatamente addestrate e con la disponibilità di accesso ai consigli di un esperto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

L'uso concomitante di GONAL-F con altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere una adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri farmaci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

GONAL-F non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

A seguito di terapia con GONAL-F sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica che può verificarsi con un'incidenza superiore nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con

chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico ed una valutazione ecografica. In considerazione di quanto precedentemente detto, quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere sospeso e si deve rinunciare al trattamento con hCG per l'induzione dell'ovulazione. In questo modo verrebbero ridotte le possibilità di sviluppare la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.

L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dal GONAL-F in confronto al concepimento naturale. La maggioranza dei concepimenti multipli e risultata essere gemellare; nella fertilizzazione in vitro è in relazione al numero di embrioni tr-sferiti.

In uno studio clinico pazienti con anovulazione affette da infertilità di tipo II secondo la classificazione OMS sono state trattate con GONAL-F seguendo un protocollo "a basse dosi" che prevedeva la somministrazione di 75 UI di FSH/die per un massimo di 14 giorni fino al raggiungimento di un adeguato sviluppo follicolare. Se dopo 14 giorni di terapia non si registrava un adeguato sviluppo follicolare la dose giornaliera veniva aumentata di 37,5UI /die.

Qualunque successivo incremento del dosaggio poteva essere effettuato solo dopo 7 giorni di trattamento e l'incremento non era mai superiore a 37,5 UI di FSH.

Su 110 pazienti trattate per un totale di 252 cicli è stato osservato un solo casi di sindrome da iperstimolazione ovarica (0,4 %). L'8% delle gravidanze cliniche ed il 6% dei parti sono risultati multipli.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F /hCG.

La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità. In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Durante gli studi clinici il 24% dei pazienti ha riportato una o più reazioni locali di grado da moderato a grave in seguito all'iniezione di GONAL-F. Tra queste la più frequente è stata il dolore. Tali reazioni comparse soprattutto nei primi giorni di trattamento non hanno richiesto trattamenti specifici nè interruzione della terapia.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati descritti effetti di sovradosaggio dovuti a GONAL-F , tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione così come descritto nel capitolo Avvertenze e Precauzioni.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Gonadotropine, codice ATC: G03G

GONAL-F è ormone follicolostimolante umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica in cellule di mammifero Chinese Hamster Ovary (CHO). Il principale effetto della somministrazione parenterale dell'FSH è lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, GONAL-F si distribuisce nello spazio liquido extracellulare con un'emivita iniziale di circa 2 ore e viene eliminato con una emivita terminale di circa 1 giorno.Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 10 litri e la clearance totale è di 0,6 l/ora. Un ottavo della dose somministrata viene eliminata con le urine.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 70%. Dopo somministrazioni ripetute la concentrazione di GONAL-F allo stadio stazionario si raggiunge entro 3-4 giorni ed è 3 volte superiore a quella che si ottiene dopo somministrazione singola.
GONAL-F stimola efficacemente lo sviluppo follicolare e la steroidogenesi anche nelle donne con soppressa secrezione delle gonadotropine endogene, nonostante livelli non misurabili di LH.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In un ampio spettro di studi di tossicologia, acuta e cronica (fino a 13 settimane) negli animali (cani, gatti, scimmie) e di mutagenesi non sono stati riscontrati effetti degni di rilievo.

In ratti esposti a dosi farmacologiche di r-hFSH (≥40 UI/Kg/al giorno) per periodi prolungati è stata osservata una compromissione della fertilità.

Somministrato a dosi elevate (≥ 5 UI/Kg/al giorno) follitropina alfa ha causato la diminuzione nel numero di feti vivi, senza peraltro essere teratogeno, e distocia simile a quella osservata con hMG di origine urinaria. Tuttavia, dal momento che GONAL-F e controindicato in gravidanza, questi dati sono di scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato bibasico biidrato
Sodio fosfato monobasico biidrato
Acido fosforico
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Non esistono incompatibilità chimiche con GONAL-F.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto liofilizzato è stabile per 24 mesi conservato a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiale o flaconi in vetro neutro bianco contenenti il liofilizzato (follitropina alfa 150 IU, saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio, azoto).

Fiale in vetro neutro bianco contenenti il solvente (acqua per iniettabili 1 ml).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

GONAL-F é presentato in contenitori monodose.
Per ridurre al minimo le potenziali perdite di FSH per assorbimento alla siringa, GONAL-F dovrebbe preferibilmente essere somministrato subito dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ares-Serono (Europe) Ltd
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/95/001/009	150 IU - 1 fiala liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/010	150 IU - 3 fiale liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/011	150 IU - 5 fiale liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/012	150 IU - 10 fiale liof. + 10 fiale solv
EU/1/95/001/013	150 IU - 1 flac. liof. + 1 fiala solv.
EU/1/95/001/014	150 IU - 3 flac. liof. + 3 fiale solv.
EU/1/95/001/015	150 IU - 5 flac. liof. + 5 fiale solv.
EU/1/95/001/016	150 IU - 10 flac. liof. + 10 fiale solv.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

20 Ottobre 1995.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

GONAL-F 75 - CONFEZIONAMENTO ESTERNO 1, 3, 5, 10 FIALE

GONAL-F 75

Follitropina alfa 75 UI

1, 3, 5, 10 fiale di liofilizzato
1, 3, 5, 10 fiale di solvente

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa 75 UI
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.
Una fiala di solvente contiene: 1 ml acqua per iniettabili, Ph. Eur.

Per iniezioni sottocutanee

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione
Conservare a temperatura non superiore a +25 °C ed al riparo dalla luce
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Prep. n.
Scade il

Titolare AIC: Ares-Serono (Europe) Ltd.
24 Gilbert Street
London W1Y 1RJ
UK

Produttore: Serono Pharma SpA
70123 Bari
Italia

ETICHETTA FIALA

GONAL-F 75
Follitropina alfa 75 UI

SC

Prep. n.
Scade il

Ares Serono (Europe) Ltd.

GONAL-F 150 - CONFEZIONAMENTO ESTERNO 1, 3, 5, 10 FIALE

GONAL-F 150

Follitropina alfa 150 UI

1, 3, 5, 10 fiale di liofilizzato
1, 3, 5, 10 fiale di solvente

Una fiala di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa 150 UI
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio
Una fiala di solvente contiene: 1 ml acqua per iniettabili, Ph. Eur.

Per iniezioni sottocutanee

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione
Conservare a temperatura non superiore a +25 °C ed al riparo dalla luce
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Prep. n.
Scade il

Titolare AIC: Ares-Serono (Europe) Ltd.
24 Gilbert Street
London W1Y 1RJ
UK

Produttore: Serono Pharma SpA
70123 Bari
Italia

ETICHETTA FIALA

GONAL-F 150
Follitropina alfa 150 UI

SC

Prep. n.
Scade il

Ares Serono (Europe) Ltd.

GONAL-F 75 - CONFEZIONAMENTO ESTERNO 1, 3, 5, 10 FLACONI

GONAL-F 75

Follitropina alfa 75 UI

1, 3, 5, 10 flaconi di liofilizzato
1, 3, 5, 10 fiale di solvente

Un flacone di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa 75 UI
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.
Una fiala di solvente contiene: 1 ml acqua per iniettabili, Ph. Eur.

Per iniezioni sottocutanee

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione
Conservare a temperatura non superiore a +25 °C ed al riparo dalla luce
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Prep. n.
Scade il

Titolare AIC: Ares-Serono (Europe) Ltd.
24 Gilbert Street
London W1Y 1RJ
UK

Produttore: Serono Pharma SpA
70123 Bari
Italia

ETICHETTA FLACONE

GONAL-F 75
Follitropina alfa 75 UI

SC

Prep. n.
Scade il

Ares Serono (Europe) Ltd.

GONAL-F 150 - CONFEZIONAMENTO ESTERNO 1, 3, 5, 10 FLACONI

GONAL-F 150

Follitropina alfa 150 UI

1, 3, 5, 10 flaconi di liofilizzato
1, 3, 5, 10 fiale di solvente

Un flacone di prodotto liofilizzato contiene:
- Follitropina alfa 150 UI
- Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico biidrato, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.
Una fiala di solvente contiene: 1 ml acqua per iniettabili, Ph. Eur.

Per iniezioni sottocutanee

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna.
Usare immediatamente dopo la ricostituzione
Conservare a temperatura non superiore a +25 °C ed al riparo dalla luce
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Prep. n.
Scade il

Titolare AIC: Ares-Serono (Europe) Ltd.
24 Gilbert Street
London W1Y 1RJ
UK

Produttore: Serono Pharma SpA
70123 Bari
Italia

ETICHETTA FLACONE

GONAL-F 150
Follitropina alfa 150 UI

SC

Prep. n.
Scade il

Ares Serono (Europe) Ltd.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F 75

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 75 UI
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd,
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico.
(I) GONAL-F può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(II) GONAL-F è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.
Il trattamento con GONAL-F solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri farmaci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (*range* compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia praticare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).
- Apertura della fiala: dovreste avere una fiala contenente un liquido trasparente (il solvente) e una o più fiale contenenti Gonal-F (liofilizzato). La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo

della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la

siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.

• Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e

picchiettare leggermente finché le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

• Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire

l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

• Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F/hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.
Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997.

Per qualsiasi informazione contattare il Rappresentante locale di Ares-Serono (Europe) Ltd.

Österreich
Wienerbergstraße 7
A-1810 WIEN
Tel.: 0222-604 76 90-0
43-1-604 76 90-0

Deutschland
Gutenbergstrasse 5
85716
UNTERSCHLEISSHEIM
Tel: 49-89-321 56 0

Nederland
Koninginnegracht 28
2514 AB DEN HAAG
Tel: 31-70-30 25 700

Belgique/België
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Tel: 32-2-481 75 80

Ελλάδα
Achaias & Trizinias strs.
145 64 NEA KIFISSIA
Tel: 30-1-807 00 02

Portugal
Av. Eng. Duarte Pacheco
Torre 1-8° Piso-Sala 4
1000 LISBOA
Tel: 351-1-387 82 08
351-1-388 49 50

Danmark
Århusgade 88, 7
DK- 2100 KØBENHAVN Ø
Tel: 45-35 25 35 50

Ireland
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN
CITY, Herts/AL 1BG
UK
Tel: 44-1707-33 19 72

España
Maria de Molina, 40
28006 MADRID
Tel: 34-1-563 41 43

Suomi
Rajatorpantie 41C
01640 VANTAA
Tel: 358-9-85 20 20 20

Italia
Via Casilina 125
00176 ROMA
Tel: 39-6-70 38 41

Sverige
Box 1803
171 21 SOLNA
Tel: 46-8-562 445 00

France
L'Arche du Parc
738, rue Yves Kermen
92658 BOULOGNE Cedex
Tel: 33-1-47 61 13 13

Luxembourg
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tel: 32-2-481 75 80

United Kingdom
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN CITY
Herts/AL7 1BG
Tel: 44-1707-33 19 72

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F 75

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 75 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello.
GONAL-F viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd,
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico
(I) GONAL-F può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(II) GONAL-F è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.
GONAL-F è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.

Il trattamento con GONAL-F solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.
Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.
Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri farmaci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti
GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.
Nel caso si voglia practicare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).
- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere

tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la

siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dal flacone contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finchè le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).
Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F/hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997.

Per qualsiasi informazione contattare il Rappresentante locale di Ares-Serono (Europe) Ltd.

Österreich
Wienerbergstraße 7
A-1810 WIEN
Tel.: 0222-604 76 90-0
43-1-604 76 90-0

Deutschland
Gutenbergstrasse 5
85716
UNTERSCHLEISSHEIM
Tel: 49-89-321 56 0

Nederland
Koninginnegracht 28
2514 AB DEN HAAG
Tel. 31-70-30 25 700

Belgique/België
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Tel: 32-2-481 75 80

Ελλάδα
Achaias & Trizinias strs.
145 64 NEA KIFISSIA
Tel: 30-1-807 00 02

Portugal
Av. Eng. Duarte Pacheco
Torre 1-8° Piso-Sala 4
1000 LISBOA
Tel: 351-1-387 82 08
351-1-388 49 50

Danmark
Århusgade 88, 7
DK- 2100 KØBENHAVN Ø
Tel: 45-35 25 35 50

Ireland
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN
CITY, Herts/AL 1BG
UK
Tel: 44-1707-33 19 72

España
Maria de Molina, 40
28006 MADRID
Tel: 34-1-563 41 43

Suomi
Rajatorpantie 41C
01640 VANTAA
Tel: 358-9-85 20 20 20

Italia
Via Casilina 125
00176 ROMA
Tel: 39-6-70 38 41

Sverige
Box 1803
171 21 SOLNA
Tel: 46-8-562 445 00

France
L'Arche du Parc
738, rue Yves Kermen
92658 BOULOGNE Cedex
Tel: 33-1-47 61 13 13

Luxembourg
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tel: 32-2-481 75 80

United Kingdom
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN CITY
Herts/AL7 1BG
Tel: 44-1707-33 19 72

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F 150

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 150 UI
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd,
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico.
(I) GONAL-F può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(II) GONAL-F è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.

GONAL-F è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.

Il trattamento con GONAL-F solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri f[illegible]aci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti

GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo

Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia praticare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.

- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, fiala di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).
- Apertura della fiala: dovreste avere una fiala contenente un liquido trasparente (il solvente) e una o più fiale contenenti Gonal-F (liofilizzato). La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Aprire la fiala contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nella fiala di Gonal-F. Se sono state prescritte più fiale di Gonal-F, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e ripetere l'operazione in un'altra fiala di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di fiale prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituite fino a 3 fiale di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e

picchiettare leggermente finché le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire

l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F/hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO Maggio 1997.

Per qualsiasi informazione contattare il Rappresentante locale di Ares-Serono (Europe) Ltd.

Österreich
Wienerbergstraße 7
A-1810 WIEN
Tel.: 0222-604 76 90-0
43-1-604 76 90-0

Deutschland
Gutenbergstrasse 5
85716
UNTERSCHLEISSHEIM
Tel: 49-89-321 56 0

Nederland
Koninginnegracht 28
2514 AB DEN HAAG
Tel: 31-70-30 25 700

Belgique/België
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Tel: 32-2-481 75 80

Ελλάδα
Achaias & Trizinias strs.
145 64 NEA KIFISSIA
Tel: 30-1-807 00 02

Portugal
Av. Eng. Duarte Pacheco
Torre 1-8° Piso-Sala 4
1000 LISBOA
Tel: 351-1-387 82 08
351-1-388 49 50

Danmark
Århusgade 88, 7
DK-2100 KØBENHAVN Ø
Tel: 45-35 25 35 50

Ireland
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN
CITY, Herts/AL 1BG
UK
Tel: 44-1707-33 19 72

España
Maria de Molina, 40
28006 MADRID
Tel: 34-1-563 41 43

Suomi
Rajatorpantie 41C
01640 VANTAA
Tel: 358-9-85 20 20 20

Italia
Via Casilina 125
00176 ROMA
Tel: 39-6-70 38 41

Sverige
Box 1803
171 21 SOLNA
Tel: 46-8-562 445 00

France
L'Arche du Parc
738, rue Yves Kermen
92658 BOULOGNE Cedex
Tel: 33-1-47 61 13 13

Luxembourg
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tel: 32-2-481 75 80

United Kingdom
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN CITY
Herts/AL7 1BG
Tel: 44-1707-33 19 72

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NOME DELLA SPECIALITA'

GONAL-F 150

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Principio attivo: follitropina alfa 150 IU
Eccipienti: saccarosio, sodio fosfato bibasico, sodio fosfato monobasico biidrato, acido fosforico, idrossido di sodio.

FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sterile da ricostituire con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

USO

FSH è un ormone naturale secreto dalla ghiandola ipofisaria anteriore situata alla base del cervello. GONAL-F viene usato nel trattamento dell'infertilità femminile.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Titolare A.I.C.: Ares-Serono (Europe) Ltd,
24 Gilbert Street,
London W1Y 1RJ, UK

Produttore: Serono Pharma SpA - 70123 Bari, I

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Usare sotto stretto controllo medico
(I) GONAL-F può essere usato per indurre l'ovulazione in donne con anovulazione che non rispondono al trattamento con clomifene citrato.
(II) GONAL-F è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET - GIFT - ZIFT).

CONTROINDICAZIONI

GONAL-F è controindicato nei casi di: gravidanza; ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta; carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella; tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi; ipersensibilità già nota all'ormone follicolo stimolante.

GONAL-F è controindicato anche nei casi in cui non possa essere ottenuta una risposta efficace quali menopausa prematura, malformazioni degli organi sessuali incompatibili con una gravidanza, fibromi uterini incompatibili con una gravidanza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Prima di iniziare il trattamento dovrebbe essere adeguatamente verificato il potenziale di fertilità di coppia.

Le pazienti sottoposte al trattamento con FSH presentano un rischio maggiore di iperstimolazione ovarica, come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati. Tuttavia alla posologia raccomandata, nelle pazienti anovulatorie, il rischio di iperstimolazione ovarica è poco frequente.

Il trattamento con GONAL-F solo in rari casi può causare una sindrome di iperstimolazione ovarica se viene evitata la somministrazione di hCG (gonadotropina corionica umana) per indurre l'ovulazione. E' consigliabile quindi in presenza di segni iniziali di iperstimolazione ovarica non somministrare hCG e astenersi dall'avere rapporti sessuali per almeno 4 giorni.

Il rischio di gravidanze multiple a seguito dell'impiego di tecniche di riproduzione assistita è correlato al numero di embrioni trasferiti. Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione l'incidenza di gravidanze e nascite multiple è aumentata in confronto ai concepimenti naturali. Tuttavia il rischio può essere ridotto attenendosi ai dosaggi raccomandati ed ai tempi di somministrazione raccomandati.

Si può verificare una maggiore incidenza di aborti che è, tuttavia, paragonabile a quella presente in donne affette da altri problemi di fertilità.

Non sono stati riscontrati casi di ipersensibilità al GONAL-F. Qualora vi fossero state precedenti reazioni allergiche ad altri farmaci a base di gonadotropine informarne il proprio medico.

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'uso concomitante di GONAL-F e altri farmaci stimolanti l'ovulazione può determinare un potenziamento della risposta follicolare, mentre il concomitante uso di un farmaco GnRH agonista, determinando desensibilizzazione ipofisaria, può richiedere un aumento del dosaggio di GONAL-F necessario per ottenere un'adeguata risposta ovarica.

Non sono state segnalate incompatibilità tra GONAL-F ed altri farmaci.

GONAL-F non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa siringa.

USO IN GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

GONAL-F non deve essere somministrato in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

POSOLOGIA

Pazienti con anovulazione con mestruazioni irregolari o assenti

GONAL-F deve essere somministrato giornalmente. Il trattamento deve iniziare entro il settimo giorno dall'inizio delle mestruazioni.

Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di GONAL-F che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 o, preferibilmente, 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. La dose massima giornaliera da non superare è pari a 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento il ciclo di terapia deve essere interrotto; il ciclo terapeutico seguente dovrà iniziare con dosi superiori a quelle raggiunte nel ciclo precedentemente interrotto.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di GONAL-F è necessario somministrare HCG (gonadotropina corionica umana): è preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di HCG che quello successivo.

Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con GONAL-F e rinunciare alla somministrazione di HCG (vedere Effetti Indesiderati). Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con un dosaggio più basso.

Induzione della superovulazione per programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita

Il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di GONAL-F al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo.

Il trattamento viene continuato finchè non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino ad un massimo di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al 10° giorno di trattamento (range compreso tra 5 e 20 giorni).

Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (hCG), in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di GONAL-F.

In altri casi, si provoca una down-regulation con farmaci GnRH agonisti. Lo schema di trattamento in questi casi prevede l'utilizzo del GONAL-F circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con il GnRH agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. Uno schema orientativo di trattamento potrebbe essere il seguente: dopo 2 settimane di trattamento con un GnRH agonista, somministrare 225 UI di GONAL-F per i primi 7 giorni e quindi aggiustare la dose secondo la risposta ovarica.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

GONAL-F è un preparato monodose da somministrare per via sottocutanea.

Nel caso si voglia practicare l'iniezione da soli, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

- Lavarsi le mani. E' importante assicurarsi che le mani e gli accessori siano ben puliti.
- Riunire l'occorrente e disporlo su un'area pulita (due batuffoli di cotone imbevuti di alcool, una fiala di solvente, flacone di farmaco, una siringa, un ago per ricostituire la soluzione e un ago sottile per iniezioni sottocute).
- Apertura della fiala di solvente: La parte superiore della fiala del solvente riporta un piccolo pallino colorato per indicare il punto sottostante del collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare la fiala in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: Attaccare l'ago per ricostituire la soluzione alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed estrarre tutto il contenuto. Posare la siringa senza toccare l'ago.

- Apertura e preparazione della soluzione: Rimuovere il tappo di protezione dal flacone contenente Gonal-F, prendere la siringa e iniettare lentamente il solvente nel flacone di Gonal-F. Se sono stati prescritti più flaconi di Gonal-F, capovolgere il flacone, riaspirare la soluzione nella siringa e iniettarla in un altro flacone di farmaco fino a disciogliere nella soluzione il numero di flaconi prescritto. In 1 ml di solvente possono essere ricostituiti fino a 3 flaconi di Gonal-F.

- Sostituire l'ago con quello sottile per iniezioni sottocute ed eliminare eventuali bolle

d'aria: se vi fossero bolle d'aria nella siringa, tenerla verticale con l'ago verso l'alto e picchiettare leggermente finché le bolle d'aria si raccolgano in alto, quindi spingere leggermente il pistone della siringa per espellere l'aria.

- Iniezione della soluzione: Seguire i consigli dati dal dottore o dall'infermiera sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area dell'iniezione con

alcool. Tenere fermamente tra due dita la parte dove si intende fare l'iniezione e inserire l'ago con un angolo tra i 45 e 90°. Iniettare la soluzione sotto cute come da istruzioni spingendo il pistone della siringa avendo cura di non iniettare direttamente in una vena. Assicurarsi di iniettare tutta la soluzione. Rimuovere l'ago e pulire la zona di iniezione con alcool con un movimento circolare.

- Una volta terminata l'iniezione, buttare gli aghi utilizzati e le fiale vuote nel contenitore fornito.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati descritti effetti da sovradosaggio dovuti a GONAL-F; potrebbe tuttavia verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Effetti Indesiderati.

EFFETTI INDESIDERATI

In alcuni casi, sono state riscontrate reazioni locali nel luogo di iniezione (dolore, arrossamento e irritazione).

Il trattamento con GONAL-F comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo Avvertenze. Questa sindrome è caratterizzata dalla formazione di larghe cisti ovariche. I primi sintomi della iperstimolazione ovarica sono dolori pelvici a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. All'apparire di tali sintomi si consiglia un attento esame medico. In casi gravi, ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome e nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. In considerazione di quanto precedentemente detto, per evitare complicazioni quando la risposta ovarica è eccessiva, il trattamento con GONAL-F dovrebbe essere sospeso e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG.

In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenomeni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con GONAL-F/hCG.

In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non utilizzare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e conservare a temperatura non superiore a + 25 °C, protetto dalla luce.

Utilizzare preferibilmente subito dopo la ricostituzione.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

ULTIMA REVISIONE DEL TESTO Maggio 1997.

Per qualsiasi informazione contattare il Rappresentante locale di Ares-Serono (Europe) Ltd.

Österreich
Wienerbergstraße 7
A-1810 WIEN
Tel.: 0222-604 76 90-0
43-1-604 76 90-0

Deutschland
Gutenbergstrasse 5
85716
UNTERSCHLEISSHEIM
Tel: 49-89-321 56 0

Nederland
Koninginnegracht 28
2514 AB DEN HAAG
Tel: 31-70-30 25 700

Belgique/België
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Tel: 32-2-481 75 80

Ελλάδα
Achaias & Trizinias strs.
145 64 NEA KIFISSIA
Tel: 30-1-807 00 02

Portugal
Av. Eng. Duarte Pacheco
Torre 1-8° Piso-Sala 4
1000 LISBOA
Tel: 351-1-387 82 08
351-1-388 49 50

Danmark
Århusgade 88, 7
DK- 2100 KOBENHAVN Ø
Tel: 45-35 25 35 50

Ireland
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN
CITY, Herts/AL 1BG
UK
Tel: 44-1707-33 19 72

España
Maria de Molina, 40
28006 MADRID
Tel: 34-1-563 41 43

Suomi
Rajatorpantie 41C
01640 VANTAA
Tel: 358-9-85 20 20 20

Italia
Via Casilina 125
00176 ROMA
Tel: 39-6-70 38 41

Sverige
Box 1803
171 21 SOLNA
Tel: 46-8-562 445 00

France
L'Arche du Parc
738, rue Yves Kermen
92658 BOULOGNE Cedex
Tel: 33-1-47 61 13 13

Luxembourg
't Hofveld 6 E 6
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tel: 32-2-481 75 80

United Kingdom
99 Bridge Road East
WELWYN GARDEN CITY
Herts/AL7 1BG
Tel: 44-1707-33 19 72

98A0134

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651322) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.